

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Статья поступила в редакцию 15.06.2020 г.

Александрова Т.Н., Юрьев С.Ю.

Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск, Россия

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ЗВЕНО РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Выполнен аналитический обзор современных источников научной литературы, посвященных вопросам патогенеза хронического эндометрита и его влияния на репродуктивные потери.

Проведен анализ 32 зарубежных и 11 отечественных источников. Описана роль ассоциации осложненных форм хронического воспалительного процесса в тканях репродуктивного тракта с наличием полиморфных вариантов генов системы гемостаза. Оценена перспектива изучения связи мутации гена фактора XIII системы гемостаза с формированием хронического эндометрита, фиброза эндометрия, привычного невынашивания.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что знание деталей патогенетического механизма позволит построить персонализированную стратегию реабилитации пациентки после эпизода невынашивания, прегравидарной подготовки и сопровождения последующей беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит; невынашивание беременности; фиброз эндометрия; фактор XIII системы гемостаза

Alexandrova T.N., Yuriev S.Y.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

CHRONIC ENDOMETRITIS AS A PART OF REPRODUCTIVE LOSSES: NEW ASPECTS OF PATHOGENESIS
(REVIEW OF LITERATURE)

An analytical review of modern sources of scientific literature on the pathogenesis of chronic endometritis and its effect on reproductive loss has been performed.

The analysis of 32 foreign and 11 domestic sources. The role of the association of complicated forms of the chronic inflammatory process in the tissues of the reproductive tract with the presence of polymorphic variants of hemostasis system genes is described. The prospect of studying the relationship of the gene mutation of the factor XIII hemostasis system with the formation of chronic endometritis, endometrial fibrosis, and habitual miscarriage is estimated.

The analysis shows that knowledge of the details of the pathogenetic mechanism will allow us to build a personalized rehabilitation strategy for the patient after an episode of miscarriage, pregravid preparation and accompanying subsequent pregnancy.

Key words: chronic endometritis; miscarriage; endometrial fibrosis; factor XIII of the hemostatic system

Хронический эндометрит как клинко-морфологический синдром представляет собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые сопровождаются нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [1].

Данные по распространенности хронического эндометрита на территории Российской Федерации сильно разнятся и составляют от 2 до 73 % [1], что, вероятно, связано с различными подходами исследователей к диагностическим критериям эндометрита.

Хронический эндометрит играет особую роль в формировании и патогенезе привычного невынашивания беременности, он всегда присутствует после любого прерывания беременности, будь то искусственный аборт или самопроизвольный выкидыш [2].

Структурные и функциональные нарушения эндометрия — причина 70 % неудач ЭКО [3], независимый фактор бесплодия и невынашивания беременности [4].

Распространенность хронического эндометрита в группе женщин с привычной потерей беременности значительно выше, и составляет от 64 % до 91 % [5-7].

В то же время, среди женщин с диагнозом «бесплодие неясного генеза» без кюретажа полости матки в анамнезе распространенность эндометрита, по данным гистероскопии и биопсии, составила 2,8 % [8]. Вне зависимости от первичного повреждающего фактора, дальнейшее развитие патологического процесса идет по стандартному сценарию.

При разрушении клеток в результате отслойки хориона, либо инструментальной хирургической манипуляции в полости матки, либо персистенции

Корреспонденцию адресовать:

АЛЕКСАНДРОВА Татьяна Николаевна,
634021, г. Томск, ул. Сибирская, д. 9/1,
ООО «Центр Перинатального здоровья»
Тел: +7 (3822) 90-34-93; E-mail: n_tatyana_n@mail.ru

Информация для цитирования:

Александрова Т.Н., Юрьев С.Ю. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №4(83). С. 70-74.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10051

и периодической активации внутриклеточного инфекционного агента, происходит запуск иммунологических реакций и каскада ферментативных реакций в эндометрии, что приводит к формированию хронического эндометрита [6, 9-12]. Морфологические изменения в эндометрии аналогичны изменениям при хроническом воспалении в других органах и тканях [13].

Вместе с тем, не у каждой женщины после невынашивания беременности либо кюретажа матки формируется стойкое нарушение морфофункционального состояния эндометрия.

Исходом любого воспаления может быть полное восстановление ткани либо фиброз различной степени выраженности с сохранением или потерей функции органа. Новый взгляд на механизмы тканевого фиброза сформировался после доказательства взаимодействия систем коагуляции и воспаления. В частности, расшифрованы молекулярные основы тромботической микроангиопатии, атипичного гемолитико-уремического и антифосфолипидного синдромов. Так, действие антифосфолипидных антител опосредовано бета-2-гликопротеином ($\beta 2GPI$), ингибитором активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), толл-подобными рецепторами TLR4 [14]. Известно, что активация комплемента индуцирует механизмы активации свертывания крови, тогда как образующийся в процессе гемокоагуляции тромбин активирует С3 компонент комплемента [15, 16]. На примере острого коронарного синдрома показано, что тканевой фактор, главный инициатор внешнего пути коагуляции, вызывает провоспалительный ответ посредством активации факторов свертывания, инициируя далее клеточные сигнальные пути. Активированные факторы свертывания крови II, X и VII, связываясь с активированными протеазой рецепторами (PAR) в эпителиальных клетках различных тканей и, что особенно важно, в эндотелии, опосредуют высвобождение цитокинов, экспрессию молекул адгезии, миграцию клеток и пролиферацию. В отличие от других рецепторов, активация PAR путем ферментативного расщепления необратима и приводит к длительному доминированию цитокинов провоспалительного профиля [17].

Исследования показали ассоциацию полиморфизма генов системы гемостаза с фиброзом ткани печени, почек, легких, миокарда. Достаточно изучена потенцирующая роль ингибитора активации плазминогена и протективная роль XIII фактора свертывания крови в аномальном фиброзе [18].

Актуальность подобной патогенетической модели воспалительного процесса для тканей репродуктивного тракта изучена на данный момент недостаточно. В публикациях последних лет акцент в изучении

роли факторов свертывания делается на различных формах эндометриоза [19]. В то же время логично предположить, что взаимосвязь систем коагуляции, фибринолиза и комплемента может быть ключом к контролю формирования хронического эндометрита с фиброзом стромы. В том числе особый интерес вызывает XIII фактор свертывания крови, завершающий каскад коагуляции, регулирующий синтез и распад коллагена.

Трансглутаминазы, к которым также относится и активированный XIII фактор, — многофункциональный класс ферментов. Они участвуют в стабилизации фибринового сгустка, их активность по сшиванию белков связана с фиброзом и болезнью Хантингтона, дезамидная активность по глутамину связана с целиакией, а GTP-связывающая активность связана с процессом малигнизации [20].

Изучение клинических проявлений дефицита XIII фактора у пациентов с наличием мутации в его гене выявило предрасположенность к кровотечениям, аномальному заживлению ран и невынашиванию беременности [21, 22].

Учитывая влияние XIII фактора системы гемостаза на регенерацию, можно предполагать недостаточность репаративных процессов при изменении структуры гена. Максимальная скорость пластических перестроек и регенерации происходит в процессе инвазии трофобласта и после прекращения беременности. На данный момент, патогенетические аспекты взаимосвязи дефицита XIII фактора свертывания крови с нарушениями ранних этапов беременности, невынашивания беременности изучены недостаточно.

Ген F13A1 кодирует А-субъединицу свертывающего фактора XIII (F13A1, субъединица A1). Участок гена F13A1, в котором происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103, обозначается как генетический маркер G103T. Изменяются и биохимические свойства фермента, в котором аминокислота валин замещается на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности белка (FXIII Val34Leu) [23].

С помощью турбидиметрических измерений, а также применения электронной микроскопии, было показано, что при наличии мутации Val34Leu фибриновые волокна более тонкие, уменьшена их пористость, что приводит к формированию более «рыхлого» фибринового сгустка [24]. Сначала фибриноген (растворимый белок) реагирует с тромбином, создается фибрин-мономер, который затем полимеризуется. Полимер-фибрин первоначально растворим, но затем входит в контакт с XIII фактором свертывания крови (фибринстабилизирующим фактором) в присутствии ионизированного кальция и становится нерастворимым [25].

Сведения об авторах:

АЛЕКСАНДРОВА Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог, ООО «Центр Перинатального здоровья», г. Томск, Россия.

E-mail: n_tatyana_n@mail.ru

ЮРЬЕВ Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

ООО «Центр Перинатального здоровья», г. Томск, Россия. E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

Далее уже нерастворимый фибрин-полимер связывается с крупными белками (включая фибронектин) и различными аминокислотами, в результате получается гелеобразный матрикс из фибрина, который является каркасом для формирования фиброзной ткани. В норме фибриновый матрикс удаляется при помощи фибринолиза. При условии нормальной активности фибринолиза в области повреждения пролиферация фибробластов приводит к восстановлению ткани. Однако при повышении адгезивных свойств, которые обеспечиваются такими факторами, как кровотечение и наличие сгустков крови, выпотевание серозно-геморрагического экссудата, повышение коагуляционного и антифибринолитического потенциала, происходит образование и сохранение спаек [26].

Кроме того, XIII фактор защищает фибрин от быстрого удаления фибринолитической системой. Этот механизм включает в себя снижение связывания стабилизированного фибрина с плазмином, а также снижение лизиса стабилизированного фибрина плазмином [27].

Кроме своей непосредственной ферментной функции, фактор XIII обладает проангиогенной способностью и регулирует миграцию фибробластов [28-30], что также влияет на процесс регенерации тканей [31, 32].

При регенерации тканей локальная повышенная проницаемость микрососудов приводит к экстравазации фибриногена и его экстравазальной коагуляции с образованием фибринового геля с сопутствующим ковалентным сшиванием фибрина XIII фактором. Впоследствии воспалительные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки мигрируют в гель и организуют его в грануляционную ткань, а затем в зрелую коллагеновую соединительную ткань [28].

Роль XIII фактора в поддержании нормального развития беременности и гестационные нарушения при изменении структуры гена в последние годы активно изучаются.

Доказано, что женщины, с тяжелым дефицитом XIII фактора без заместительной терапии имеют привычную потерю беременности [33-36]. При этом дотация фактора XIII у таких женщин

позволяет успешно завершить гестационный период [37-40].

Весьма вероятно, что XIII фактор стабилизирует фибрин и фибронектин из слоя Нитабуха и защищает его от фибринолиза [41, 42]. Разрушение фибриноида слоя Нитабуха, защитного иммунологического барьера плаценты, приводит к формированию плацентарной недостаточности [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из патогенеза фиброза эндометрия, включающего в себя изменения иммунного окружения с преобладанием фибробластов, изменения локального гемостаза, приводящего к отложению фибрина в эндометрии и интенсификации процессов неоваскулогенеза, большой интерес представляет изучение клинических аспектов гинекологической патологии и течения беременности, ассоциированных с наличием полиморфизма гена FXIII Val34Leu. Вероятно, есть несколько вариантов нарушений течения беременности при наличии данного полиморфного варианта гена. Во-первых, увеличивается риск формирования ретрохориальной гематомы и тотальной отслойки плодного яйца. Во-вторых, развивается фиброз, ведущий за собой не только выраженный спаечный процесс в виде синдрома Ашермана, но, в первую очередь, изменение стромы эндометрия с поражением рецепторного поля, нарушением паракринной регуляции, в итоге приводящий к дефектам имплантации трофобласта, потере беременности в первом триместре, формированию привычного невынашивания. Знание деталей патогенетического механизма позволит построить персонализированную стратегию реабилитации пациентки после эпизода невынашивания, прегравидарной подготовки и сопровождения последующей беременности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Suhii GT, Shurshalina AV. Chronic endometritis: Guide. M., 2013. 6 p. Russian (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М., 2013. 6 с.)
2. XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Kuala Lumpur, Malaysia. 2006, November 5-10.
3. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(6): 731-746. doi: 0,1093/humupd/dml004
4. Vartanyan EV, Martishkina EY, Caturova KA. The role of the combined pathology in the unsuccessful VF protocols. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2011; 5(4): 40-43. Russian (Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А.)

Information about authors:

ALEKSANDROVA Tatyana Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, LLC Perinatal Health Center, Tomsk, Russia. E-mail: n_tatyana_n@mail.ru
YURIEV Sergey Yurievich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University; LLC Perinatal Health Center, Tomsk, Russia. E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

- Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО //Акушерство, гинекология и репродукция 2011. Т. 5, № 4. С. 40-43.)
5. Agadzhanov AA. Actual methods of treatment of patients with recurrent pregnancy loss. *Russian Medical Journal*. 2003; 1: 3-7. Russian (Агаджанов А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности //Российский Медицинский Журнал. 2003. № 1. С. 3-7.)
 6. Pobedinskaya OS. Chronic endometritis in the genesis of miscarriage (spontaneous and non-developing pregnancies): abstract dis. ... cand. med. sci. M., 2011. 24 p. Russian (Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.)
 7. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21(5): 640-647. doi: 10.1177/1933719113508817
 8. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1451-456. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039
 9. Radzinsky VE. Reproductive Loss Prevention: Strategy and Tactics. Inform. bulletin. M.: StatusPraesens, 2014. 3-6 p. Russian (Радзинский В.Е. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика: Информ. Бюллетень. М.: StatusPraesens, 2014. С. 3-6.)
 10. Alubaeva NG. Clinical and immunological features of the course of chronic recurrent endometritis and the effectiveness of immunocorrective therapy: abstract dis. ... cand. med. sci. Rostov on Don, 2008. 25 c. Russia (Алубаева Н.Г. Клинико-иммунологические особенности течения хронического рецидивирующего эндометрита и эффективность иммунокорригирующей терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов на Дону, 2008. 25 с.)
 11. Unanian AL, Kossovich UM. Actual view of the problem of chronic endometritis. *Consilium medicum*. 2012; 14(6): 53-57. Russia (Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита //Consilium medicum. 2012. Т. 14, № 6. С. 53-57.)
 12. Lihacheva VV, Zorina VN, Tretyakova YN, Bazhenova LG, Tretyakova TV, Renge LV. Actual submission of the pathogenesis of chronic endometritis. The Russian Bulletin of the Obstetrician Gynecologists. 2017; 17(4): 25-32. Russian (Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л. Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита //Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 4. С. 25-32.)
 13. Zheleznov BI. Structural changes in the uterine mucosa and ovarian function in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 1977; (4): 3-7. Russian (Железнов Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите //Акушерство и гинекология. 1977. № 4. С. 3-7.)
 14. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(6): 230. doi: 10.1186/ar2536.
 15. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009; 9(1): 36-50. doi: 10.2174/187152909787581318.
 16. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 632: 71-79. doi: 10.1007/978-0-387-78952-1_6.
 17. Demetz G, Ott I. The Interface between Inflammation and Coagulation in Cardiovascular Disease. *Int J Inflam*. 2012; 2012: 860301. doi: 10.1155/2012/860301.
 18. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in Tissue Fibrosis. *J Cell Physiol*. 2012; 227(2): 493-507. doi: 10.1002/jcp.22783.
 19. Alotaibi FT, Peng B, Klausen C, Lee AF, Abdelkareem AO, Orr NL et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in endometriosis. *PLoS One*. 2019; 14(7): e0219064. doi:10.1371/journal.pone.0219064.
 20. Keillor JW, Apperley KY. Transglutaminase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2016; 26(1): 49-63. doi: 10.1517/13543776.2016.1115836.
 21. Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol*. 2012; 95(4): 362-370. doi: 10.1007/s12185-012-1064-3.
 22. Dardik R, Solomon A, Loscalzo J, Eskaraev R, Bialik A, Goldberg I et al. Novel proangiogenic effect of factor XIII associated with suppression of thrombospondin 1 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(8): 1472-1477. doi: 10.1161/01.ATV.0000081636.25235.C6.
 23. Mikkola H, Syrjala M, Rasi V, Vahtera E, Hamalainen E, Peltonen L, Palotie A. Deficiency in the A-subunit of coagulation factor XIII: two novel point mutations demonstrate different effects on transcript levels. *Blood*. 1994; 84(2): 517-525.
 24. Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, Weisel JW, Lane DA, Grant PJ. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000; 96(3): 988-995.
 25. Novicky VV, Goldberg ED, Urazova OI. Pathophysiology. GEOTAR-Med, 2009. P. 92. Russia (Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патофизиология. ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 92.)
 26. Cherkasskiy AV, Bashmakova NV, Tretyakova TB. Relationship building of blood coagulation, mutation of the gene encodes the a-subunit of coagulation factor XIII (F13A1) and severity of postoperative pelvic adhesions. *Practical medicine*. 2012; 9(65): 77-79. Russian (Черкасский А.В., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Взаимосвязь коагуляционного потенциала крови, мутации гена, кодирующего А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1), и тяжести послеоперационного спаечного процесса органов малого таза //Практическая медицина. 2012. № 9(65). С. 77-79.)
 27. Laszlo M, Zsuzsanna B, Zsuzsa B, Istvan K, Eva K. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*. 2011; 91(3): 931-972. doi:10.1152/physrev.00016.2010.

28. Brown LF, Lanir N, McDonagh J, Tognazzi K, Dvorak AM, Dvorak HF. Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol*. 1993; 142(1): 273-283.
29. Corbett SA, Lee L, Wilson CL, Schwarzbauer JE. Covalent cross-linking of fibronectin to fibrin is required for maximal cell adhesion to a fibronectin-fibrin matrix. *J Biol Chem*. 1997; 272(40): 24999-25005. doi: 10.1074/jbc.272.40.24999.
30. Dardik R, Krapp T, Rosenthal E, Loscalzo J, Inbal A. Effect of FXIII on monocyte and fibroblast function. *Cell Physiol Biochem*. 2007; 19(1-4): 113-120. doi: 10.1159/000099199.
31. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *J Wound Care*. 2009; 18: 349-351. doi: 10.12968/jowc.2009.18.8.43636.
32. Glaros T, Larsen M, Li L. Macrophages and fibroblasts during inflammation, tissue damage and organ injury. *Front Biosci*. 2009; 14: 3988-3993.
33. Ichinose A, Asahina T, Kobayashi T. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and perinatal management. *Curr Drug Targets*. 2005; 6: 541-549. doi: 10.2174/1389450054545953.
34. Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 171-174. doi: 10.1055/s-2003-38832.
35. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35: 426-438. doi: 10.1055/s-0029-1225765.
36. Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A. Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood*. 2003; 102: 4410-4412. doi: 10.1182/blood-2003-05-1467.
37. Boda Z, Pfliegler G, Muszbek L, Toth A, Adany R, Harsfalvi J et al. Congenital factor XIII deficiency with multiple benign breast tumours and successful pregnancy with substitutive therapy. A case report. *Haemostasis*. 1989; 19: 348-352. doi: 10.1159/000216082.
38. Fisher S, Rikover M, Naor S. Factor XIII deficiency with severe hemorrhagic diathesis. *Blood*. 1966; 28: 34-39.
39. Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H. Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest*. 1990; 29: 235-238. doi: 10.1159/000293395.
40. Rodeghiero F, Castaman GC, Di Bona E, Ruggeri M, Dini E. Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitutive therapy. Re-report of a second case. *Blut*. 1987; 55: 45-48. doi: 10.1007/BF00319641.
41. Feng Q, Liu Y, Liu K, Byrne S, Liu G, Wang X et al. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation. *Placenta*. 2000; 21: 184-193. doi: 10.1053/plac.1999.0446.
42. Floridon C, Nielsen O, Holund B, Sunde L, Westergaard JG, Thomsen SG, Teisner B. Localization and significance of urokinase plasminogen activator and its receptor in placental tissue from intrauterine, ectopic and molar pregnancies. *Placenta*. 1999; 20: 711-721. doi: 10.1053/plac.1999.0425.
43. Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Goto J., Terao T. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta*. 2000; 21: 388-393. doi: 10.1053/plac.1999.0489.

* * *